UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 62

Action du P-Propionyl-Amino-Phénol (23-40 C) sur les Algies rhumatismales

---

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Félix DOUTONE

MEMBRES DU JURY

MM. R. RUFFIÉ, *Président*
J. BROUSSY, J. LAPORTE, Y. DENART — *Assesseurs*
P. FICAT, *Suppléant.*

IMPRIMERIE F. BOISSEAU
34, Rue du Taur — TOULOUSE
1963

Action du P-Propionyl-Amino-Phénol (23-40 C) sur les Algies rhumatismales

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0065

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N°

Action du P-Propionyl-Amino-Phénol (23-40 C) sur les Algies rhumatismales

---

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Félix DOUTONE

MEMBRES DU JURY

MM. R. RUFFIÉ, *Président*
J. BROUSSY
J. LAPORTE } *Assesseurs*
Y. DENART
P. FICAT, *Suppléant.*

IMPRIMERIE F. BOISSEAU
34, Rue du Taur — TOULOUSE
1963

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : M. LAZORTHES. — 1er *Assesseur* : M. BLANC. — 2e *Assesseur* : M. SOREL.
Doyens honoraires : MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.
Professeurs honoraires : MM. RIBAUT, VALLOIS, NANTA, TAPIE, DELAS, RISER.

Section Médecine

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL	Clinique traumatologique des membres	MM.	RIEUNAU
Clinique médicale		GADRAT	Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Clinique chirurgicale et gynécologie		FABRE P.	Anatomie		LAZORTHES
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD	Anatomie appliquée		POULHÈS
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie		VIRENQUE	Anatomie pathologique		FABRE J.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX	Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne		MOREL	Chimie biologique		VALDIGUIE
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ	Electro-radiologie		MARQUES
Clinique médicale, infantile et puériculture		SOREL	Embryologie générale		BROUSSY J.
Clinique médicale de la première Enfance		BARDIER	Histologie		BIMES
Clinique neurologique et psychiatrique		GÉRAUD	Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Clinique obstétricale		GUILHEM P.	Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT	Médecine sociale		BOUNHOURE
Clinique ophtalmologique		CALMETTES	Parasitologie		BOUISSET
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale		CALVET	Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Clinique rhumatologique		RUFFIÉ R.	Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Propédeutique médicale		LAPORTE J.	Physico-chimie		AUVERGNAT
			Physiologie		LAPORTE Y.
			Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
			Physique biologique et médicale		BUGNARD
			Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M.	COULOUMA	Bactériologie	Mme	ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY	Parasitologie	MM.	RUFFIÉ J.
Histologie et Embryologie		PLANEL	Physiologie		MONTASTRUC
Ophtalmologie		DÉODATI	Physique médicale		BRU

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	BASTIDE	Hématologie	MM.	DUCOS
Anatomie pathologique		BOUISSOU	Histologie et embryologie		GUILHEM A.
Anesthésiologie		LARENG	Médecine générale		MONNIER
Carcinologie		ESTRADE	Pto-Phino-Laryngologie		CLAUX
Chirurgie générale		GEDEON	Pathologie expérimentale		GLEIZES
Electroradiologie		PONS	Physiologie		BESSOU
Physique médicale		M. COMMANAY			

AGRÉGÉS

Médecine générale	MM.	RIBAUT	Dermatologie et syphiligraphie	MM.	DUPRÉ
		CALAZEL	Hydrologie		DENARD
		RASCOL	Médecine légale		GREZES-RUEFF
		LE TALLEC	Neurochirurgie		ESPAGNO J.
		RIBET	Neurologie et psychiatrie		GAYRAL
Chirurgie générale		ENJALBERT	Obstétrique		ESPAGNO G.
		FICAT	Ophtalmologie		BEC
		PASQUIÉ	Pneumo-phtisiologie		DELAUDE
		SOUQUET			
		SARRAZIN			
		GAUBERT			

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS	Pathologie chirurgicale		DIEULAFÉ

Section Pharmacie

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU	Matière médicale	MM.	VINCENT
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM.	BOURBON	Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Chimie pharmaceutique		BLANC	Pharmacie galénique		STANISLAS
			Zoologie		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	M.	BREUILLAUD	Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE
			Sciences Physiques ..... M. PITET		

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Toxicologie ..... M. BROUSSY G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE	Secrétaire	M.	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).

A MES PARENTS

Ce modeste travail leur est dédié en remerciement des sacrifices qu'ils se sont imposés pour assurer mon avenir et en témoignage de ma profonde affection.

A MES FRERES ET SŒUR

A TOUS LES MIENS

La dispersion ne saurait altérer l'esprit de famille qui nous lie.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. RUFFIE

Professeur de clinique Rhumatologique
Médecine des hôpitaux

Il nous a été donné d'apprécier la qualité et la clarté de son enseignement.

Il nous a toujours accueilli avec une extrême bienveillance, durant l'élaboration de cette thèse dont il nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BROUSSY

Professeur d'Embryologie générale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qu'il veuille bien nous permettre de lui témoigner notre reconnaissance pour avoir accepté de nous faire l'honneur de nous juger et pour l'enseignement qu'il nous a prodigué avec tant de simplicité et de compréhension.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Propédeutique médicale

Tout au long de nos études, il nous a été donné d'apprécier ses qualités humaines et sa haute valeur médicale.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. DENARD

Professeur agrégé d'Hydrologie

Nous avons pu bénéficier de son enseignement dispensé avec une gentillesse souriante qui nous a conquis.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous faire l'honneur de siéger parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FICAT

Professeur agrégé de Chirurgie générale

Nous avons pu apprécier ce Maître dont l'autorité et l'expérience s'allient à une grande bienveillance.

Nous lui adressons nos respectueux remerciements pour avoir accepté d'être notre juge.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR V. BRUSTIER

Professeur de Chimie analytique,
Toxicologique et d'hygiène industrielle.
Commandeur de la Légion d'honneur.
Doyen honoraire de la Faculté

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour l'aide si précieuse qu'il nous a apportée et l'assurance de notre profond respect.

A MONSIEUR LE MEDECIN LIEUTENANT-COLONEL COLSON

Médecin des hôpitaux des Armées

Il nous a constamment aidé de ses conseils éclairés et de son expérience dans l'élaboration de ce travail.

Nous lui exprimons ici nos remerciements et notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAIGNE

Ancien professeur suppléant de Bactériologie
et d'hygiène de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

Qu'il nous permette de lui exprimer toute notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a prodiguée.

Nous l'assurons de notre profond respect et de notre gratitude.

A MONSIEUR AMSELEM

Docteur en Pharmacie

Il a grandement contribué à ce travail et nous a prodigué ses conseils avec bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

A MESSIEURS LES DOCTEURS CHRISTOL ET DEVALS

Nous les remercions pour l'aide précieuse qu'ils nous ont aimablement apportée et qui a grandement facilité ce travail.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR PUJO

Médecin-Chef du Centre Hospitalier d'Auch

Il nous a réservé un accueil chaleureux et fait bénéficier de son expérience.

A TOUS NOS CAMARADES DE LA FACULTE

Introduction

Sans mésestimer le rôle de signal d'alarme ou la valeur localisatrice de la douleur, le médecin a le privilège et le devoir de calmer la souffrance.

En dehors des grandes algies dramatiques, le praticien se trouve placé quotidiennement devant le problème des douleurs d'intensité moindre mais dont le malade se plaint tout autant. Ces douleurs ne nécessitent pas l'emploi des antalgiques « majeurs » étant donné leurs effets secondaires. D'autre part, les inconnues qui subsistent dans le domaine étiologique de nombreuses algies nous obligent souvent à rechercher leur simple sédation sans préjuger de leur mécanisme exact. Enfin, le caractère prolongé de certaines douleurs, ou la psychologie du malade imposent au médecin le renouvellement constant de son arsenal thérapeutique et c'est là un des intérêts de la création des médicaments nouveaux.

Donc, le médecin traitant doit pouvoir disposer d'un antalgique largement actif, non toxique, dénué de tout effet secondaire et d'un emploi facile.

Nous avons retrouvé ces qualités dans l'étude toxicologique, pharmacologique et clinique du 23-40 C, étude à laquelle il nous a été donné le privilège de collaborer sous la direction de Monsieur le Professeur R. Ruffié et avec l'aide de Monsieur le Professeur V. Brustier.

Le 23-40 C est un produit de composition simple, se présentant sous forme de comprimés répondant à la formule suivante :

P. propionyl-amino-phénol	0,500 g
Excipient q. s. p.	un comprimé

Le p. propionyl-amino-phénol de formule développée :

est un homologue supérieur du p-acétyl-amino-phénol, qui représente le produit de dégradation dans l'organisme de la phénacétine (cf. bibliographie 12, 13,41, 54).

L'intérêt de ce dérivé réside surtout dans le fait que, doué des mêmes propriétés antalgiques que la phénacétine, il n'en présente pas les effets méthémoglobinisants (54).

PLAN D'ENSEMBLE

Première Partie : ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

Chapitre I. — *Etude de la toxicologie aiguë.*
Chapitre II. — *Etude la toxicologie chronique.*
Chapitre III. — *Etude du pouvoir méthémoglobinisant.*
Conclusion.

Deuxième Partie : ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Chapitre I. — *Etude de l'action analgésique par la méthode de Koster.*
Chapitre II. — *Etude de l'action analgésique par la méthode de Ben-Bassat*
Conclusion.

Troisième Partie : ÉTUDE CLINIQUE

Matériel et Méthodes.
Observations.
Résultats et Commentaires.

Quatrième Partie : CONCLUSIONS GÉNÉRALES

BIBLIOGRAPHIE

PREMIÈRE PARTIE

Etude toxicologique

Dans la première partie de notre travail, nous rapportons succinctement les résultats obtenus au cours de l'étude toxicologique du p. propionyl-amino-phénol et des comprimés de « 23-40 C ».

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ AIGUË

Nous avons étudié, d'une part, la toxicité aiguë du p. propionyl-amino-phénol comparativement au p. acétyl-amino-phénol, homologue supérieur du précédent, d'autre part, la toxicité aiguë des comprimés de « 23-40 C ».

Nous avons respecté les principes de l'étude de la toxicité d'un médicament nouveau suivant les indications de Cheymol, Lechet et Boisssier (6, 16).

I. — Etude de la toxicité aiguë du p. propionyl-amino-phénol

Cette étude a porté sur trois espèces animales : le lapin, le rat, la souris.

1. — *Chez le lapin*

a) *Administration par voie orale :*

Le produit testé a été administré, en suspension dans une solution aqueuse de gomme arabique à 5 p. 100, par tubage gastrique. Le tableau n° 1 résume l'ensemble des résultats obtenus. Nous nous sommes servis, pour chaque dose utilisée, d'un lot de 10 lapins fauves de Bourgogne également répartis entre les deux sexes à jeûn de 12 heures.

Tableau n° 1

Doses	% de mortalité	
	p. acétylaminophénol	p. propionylaminophénol
1 g/kg	0	0
2 g kg	0	0
3 g/kg	0	0
4 g/kg	40	20

La DL 50/24 h n'a pu être déterminée. Nous nous sommes trouvés, en effet, dans l'impossibilité de pouvoir administrer à l'animal d'expérience, une dose supérieure à 4 g/kg en raison du volume de la suspension administrée.

La dose de 4 g/kg provoque 40 p. 100 de mortalité parmi les animaux traités au p. acétyl-amino-phénol et seulement 20 p. 100 parmi ceux recevant le p. propionyl-amino-phénol.

b) *Administration par voie rectale :*

La dose la plus grande pouvant être administrée, en une seule fois, par voie rectale, 0,300 g/kg de poids corporel a été parfaitement tolérée par le lapin.

2. — *Chez le rat*

Nous avons utilisé des rats des deux sexes, adultes, de souche Wistar, à jeûn de 18 heures. Les produits testés ont été administrés par sonde œsophagienne sous forme de suspension gommeuse à 5 p. 100. Pour chaque dose employée, nous nous sommes servis de 10 animaux.

Nous avons consigné dans le tableau n° 2 les résultats obtenus au cours de notre expérimentation.

Tableau n° 2

Doses	% de mortalité	
	p. acétylaminophénol	p. propionylaminophénol
1 g/kg	0	0
3 g/kg	0	0
4 g/kg	30	20
5 g/kg	70	40
6 g/kg	100	80
6,5 g/kg	—	100

Nous avons évalué la DL 50/24 h d'après la méthode de Miller et Tainter (3) :

DL 50 p. acétyl-amino-phénol/24 h.... 4,1 g/kg
DL 50 p. propionyl-amino-phénol/24 h.. 5,1 g/kg

Les résultats que nous avons obtenus avec le dérivé acétylé sont en concordance avec ceux de Renault et coll. (54) et de Boreus et coll. (8).

3. — *Chez la souris*

Cette étude a été réalisée sur des souris des deux sexes, de souche Swiss, à jeûn depuis 12 heures. Les produits étudiés ont été administrés per os, sous forme de suspension gommeuse à 5 p. 100. Pour chaque dose, nous nous sommes servis d'un lot de 20 animaux.

Les résultats sont consignés dans le tableau n° 3.

Tableau n° 3

Doses	% de mortalité	
	p. acétylaminophénol	p. propionylaminophéno
200 mg/kg	0	10
400 mg/kg	40	30
800 mg/kg	80	60
1.600 mg/kg	100	100

La DL 50/24 h, déterminée d'après Miller (3) est de :

— 450 mg/kg pour le p. acétyl-amino-phénol.

— 490 mg/kg pour le p. propionyl-amino-phénol.

II. — Etude de la toxicité aiguë des comprimés de « 23-40 C »

Cette étude a été effectuée chez le lapin et la souris.

1. — *Chez le lapin*

a) *Administration par voie orale :*

Dans les mêmes conditions que précédemment nous avons administré, par tubage gastrique, une suspension, dans de la gomme arabique à 5 p. 100, de comprimés de « 23-40 C » préalablement pulvérisés :

La dose de 10 comprimés de « 23-40 C », rapportée au kg de poids corporel a provoqué la mort de 20 p. 100 des animaux traités.

b) *Administration par voie rectale :*

Les lapins fauves de Bourgogne ont reçu, par voie rectale, des doses croissantes de « 23-40 C » incorporées dans l'excipient Imhausen. Pour les mêmes raisons que nous avons exposées, la dose de un comprimé de « 23-40 C » est la quantité maximum pouvant être introduite, en une seule fois, chez le lapin, par voie rectale. Cette dose a été parfaitement tolérée.

2. — *Chez la souris*

Nous avons réalisé cette étude sur des souris Swiss adultes également réparties entre les deux sexes à jeûn de 12 heures. Les comprimés, après avoir été pulvérisés, ont été administrés par sonde œsophagienne, en suspension dans une solution aqueuse de gomme arabique à 5 p. 100.

Le tableau n° 4 résume les résultats obtenus.

Tableau n° 4

Dose exprimée en p. propionylaminophénol	% de mortalité
300 mg/kg	20
400 mg/kg	30
800 mg/kg	60

Dans ces conditions, la DL 50/24 h est de 490 mg/kg. Ce résultat confirme le précédent que nous avions obtenu avec le p. propionyl-amino-phénol seul.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ CHRONIQUE

Nous avons étudié la toxicité chronique des comprimés de « 23-40 C » et du p. propionyl-amino-phénol, suivant les normes indiquées par Cheymol et coll. (6, 16), chez le lapin et le rat.

I. — Etude de la toxicité chronique chez le lapin

1. — *Protocole expérimental*

Nous avons opéré sur un lot de 45 lapins fauves de Bourgogne, des deux sexes, adultes, provenant d'un même élevage. Après un délai de 15 jours de mise en observation, nous avons commencé notre étude :

Le lot n° 1 : lot témoin, composé de 15 animaux a reçu quotidiennement, par tubage gastrique, 5 jours par semaine, 10 ml de la solution aqueuse de gomme arabique à 5 p. 100.

Le lot n° 2 : composé de 30 animaux, a reçu dans les mêmes conditions, 1/10 de comprimé de « 23-40 C » préalablement pulvérisé et mis en suspension dans la gomme arabique à 5 p. 100.

Cet essai a été poursuivi pendant 190 jours.

2. — *Résultats obtenus*

Nous n'avons relevé aucun symptôme particulier, ni noté aucun décès. Un examen hématologique a donné des résultats satisfaisants. Après sacrifice et autopsie,

une étude histologique des différents organes a montré qu'il n'y avait ni lésion, ni atteinte cellulaire.

Les animaux ont été pesés régulièrement deux fois par semaine. Le résultat de l'ensemble des moyennes obtenues est en faveur de la bonne tolérance du produit. En effet, au début de l'essai, les animaux du lot n° 1 pesaient 1 104 g et ceux du lot n° 2, 1 075 g. 190 jours après, nous avons enregistré les poids moyens respectifs : 2 830 g et 2 855 g.

II. — Etude de la toxicité chronique chez le rat

Bouzat (10) a étudié les effets tératogènes possibles du p. proprionyl-amino-phénol sur trois générations de souris. Il concluait ainsi : « le produit a été parfaitement toléré et n'a en rien modifié la descendance des souris de souche Swiss ».

Nous avons voulu compléter cette étude suivant les normes indiquées par Chassagne et Lechat (14), à la suite des travaux de nombreux auteurs et en particulier, ceux de Giroud (28), Tuchmann-Duplessis (57), etc. Pour cela, nous avons opéré sur une autre espèce animale, le rat.

1. — *Protocole expérimental*

Nous avons réparti un lot de 80 rats Wistar, provenant d'un même élevage et également répartis entre les deux sexes, en 4 lots de 20 animaux chacun.

Le lot n° 1, témoin, reçoit quotidiennement par tubage gastrique, 6 jours par semaine, une solution aqueuse de gomme arabique à 5 p. 100.

Le lot n° 2, reçoit, dans les mêmes conditions, 50 mg/kg de p. propionyl-amino-phénol.

Le lot n° 3, reçoit 100 mg/kg par jour.

Le lot n° 4, reçoit 200 mg/kg par jour.

Quinze jours après la première administration du produit testé, les femelles furent divisées par cage en

groupes de 5 et furent fécondées par 2 mâles changés chaque semaine. Trois semaines après, les femelles sont placées en cages individuelles. Les naissances se sont échelonnées pendant 3 semaines et la première génération se répartit ainsi :

— *Lot n° 1 :* 73 animaux dont 19 morts
— *Lot n° 2 :* 75 animaux dont 3 morts.
— *Lot n° 3 :* 70 animaux dont 15 morts.
— *Lot n° 4 :* 81 animaux dont 17 morts.

Les morts sont survenues dans les 48 heures suivant la naissance.

Les parents ont continué à recevoir pendant 6 mois environ le même traitement, même lorsque les femelles allaitaient. Parmi les parents, nous avons noté un certain nombre de décès dus, pour la plupart, à des accidents de tubage.

Chez les rats parents, le pourcentage de mortalité se présente 6 mois après le début de l'essai de la manière suivante :

— *Lot n° 1 :* (témoin) = 30 p. 100.
— *Lot n° 2 :* (50 mg/kg) = 15 p. 100.
— *Lot n° 3 :* (100 mg/kg) = 25 p. 100.
— *Lot n° 4 :* (200 mg/kg) = 30 p. 100.

Nous n'avons conservé, parmi les animaux de la première génération, que 30 animaux pour chaque lot (15 rats mâles et 15 rats femelles). Ils ne commencent à être traités, dans les mêmes conditions, que leurs parents, que lorsqu'ils atteignent un poids moyen compris entre 70 et 80 grammes. Quand ce poids est de 250 g pour les mâles et de 170 g pour les femelles, on ne garde par groupe que 10 rats mâles et 10 rats femelles. La fécondation est mise en route dans les mêmes conditions que celles décrites pour les rats parents.

Les animaux de la seconde génération se répartissent ainsi :

- *Lot n° 1 :* 67 animaux dont 12 morts.
- *Lot n° 2 :* 79 animaux dont 15 morts.
- *Lot n° 3 :* 72 animaux dont 18 morts.
- *Lot n° 4 :* 80 animaux dont 17 morts.

Les morts sont survenues dans les 48 heures suivant la naissance. Parmi les animaux de la 2e génération des lots nos 3 et 4, 12 et 11 ratons ont été respectivement mangés par les mères.

2. — *Résultats obtenus*

Nous n'avons constaté aucune malformation parmi les animaux de 1re et 2e génération. Tous les animaux supportèrent parfaitement le traitement imposé. Les courbes de poids des animaux sont en progression ascendante et les poids moyens des animaux témoins des 1re et 2e génération sont normaux et sensiblement identiques à ceux des animaux traités. Quelques autopsies ont été pratiquées parmi les animaux des 4 lots : les examens microscopiques et histologiques de différents organes (foie, reins, estomac) n'ont permis de relever aucune altération.

CHAPITRE III

ÉTUDE DU POUVOIR MÉTHÉMOGLOBINISANT

Il est classiquement reconnu que l'activité de l'acétanilide est due à ses métabolites, le p. amino-phénol et le p. acétyl-amino-phénol, mais seul le premier cité est responsable des effets toxiques de l'acétanilide en raison de son action méthémoglobinisante. Compte tenu du fait que le p. propionyl-amino-phénol est un homologue chimique du p. acétyl-amino-phénol, nous avons voulu connaître l'action des comprimés de « 23-40 C » sur l'hémoglobine.

I. — Technique de dosage du pouvoir méthémoglobinisant

Nous avons appliqué la technique de Renault (54) qui est une modification de celle d'Evelyn-Malloy (24).

Cette méthode a pour but de mesurer, dans les conditions du dosage, le pourcentage de méthémoglobinisation d'après le rapport :

$$\frac{\text{Hémoglobine totalement transformée en méthémoglobine}}{\text{Méthémoglobine pré-existante.}}$$

II. — Etude du pouvoir méthémoglobinisant chez le rat

15 rats adultes de souche Wistar ont été divisés en 3 lots de 5 animaux chacun. Le lot n° 1 a reçu, par tubage

gastrique, 1 g de p. propionyl-amino-phénol/kg, le lot n° 2, 2 g/kg et le lot n° 3, 3 g/kg. Dans les mêmes conditions, un lot de 12 rats a reçu de la phénacétine, produit connu pour son pouvoir méthémoglobinisant (54, 33, 37, 42).

Deux heures après l'ingestion de phénacétine l'action méthémoglobinisante se situe à 28 % alors que nous n'avons pas décelé cette action parmi les animaux traités au p. propionyl-amino-phénol.

III. — Etude du pouvoir méthémoglobinisant chez le lapin

C'est au cours de l'étude de la toxicité chronique des comprimés de « 23-40 C » chez le lapin, que nous avons entrepris la recherche de l'action méthémoglobinisante possible de ces derniers.

Au début de l'expérimentation, nous avons recherché la méthémoglobine pré-existante. D'autres prélèvements ont suivi, le 53e jour, le 116e jour et le lendemain de la fin de l'expérimentation.

Les résultats obtenus sont venus confirmer ceux trouvés chez le rat : le p. propionyl-amino-phénol et les comprimés de « 23-40 C » sont dépourvus de pouvoir méthémoglobinisant.

CONCLUSION DE L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

L'étude toxicologique que nous venons d'exposer nous permet de formuler les conclusions suivantes :

1. — Pour le p. propionyl-amino-phénol administré par tubage gastrique, la DL 50/24 h est de 0,490 g/kg chez la souris et de 5,10 g/kg chez le rat. Chez le lapin, la dose de 4 g/kg administré par tubage gastrique provoque 20 p. 100 de décès et la dose de 0,300 g/kg administrée par voie rectale est parfaitement tolérée.

2. — Pour les comprimés de « 23-40 C », administrés par tubage gastrique, la DL 50/24 h est de 0,490 g/kg chez la souris alors que la dose de 10 comprimés/kg provoque 20 p. 100 de morts chez le lapin. L'administration rectale chez ce même animal de 1 comprimé/kg est parfaitement tolérée.

3. — L'administration quotidienne, pendant 190 jours et par tubage gastrique, à des lapins fauves de Bourgogne de 1/10 de comprimé est parfaitement tolérée. Il en va de même quand cette administration à la dose de 200 mg/kg est effectuée sur 3 générations de rats.

4. — Le pouvoir méthémoglobinisant du p. propionyl-amino-phénol (chez le rat) et des comprimés « 23-40 C » (chez le lapin) s'est avéré nul.

Nous pouvons donc conclure à la parfaite tolérance du « 23-40 C » prescrit aux doses thérapeutiques.

DEUXIÈME PARTIE

Etude pharmacologique

L'étude pharmacodynamique du p. propionyl-amino-phénol a porté principalement sur son action analgésique. Cette propriété a été évaluée par différentes méthodes.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE L'ACTION ANALGÉSIQUE PAR LA MÉTHODE DE KOSTER

I. — Principe de la méthode

Nous décrivons succinctement la méthode de KOSTER et coll. (36). Si l'on administre à des souris, par voie intra-péritonéale, une dose de 60 mg/kg d'une solution d'acide acétique à 0,6 p. 100, des mouvements d'extension caractéristiques et répétés se produisent. Si le produit testé est doué de propriétés analgésiques et s'il est administré 30 minutes très exactement avant l'injection d'acides, le nombre de ces mouvements, compté pendant 30 minutes, diminue. Cet essai est mené comparativement à des souris-témoins et à un produit déjà connu pour son action analgésique.

II. — Protocole expérimental

Nous avons comparé l'action analgésique du p. propionyl-amino-phénol à celle de l'acétanilide. Ces produits ont été administrés, par tubage gastrique, en suspension dans de la gomme arabique à 5 p. 100, à des souris de souche Swiss.

III. — Résultats obtenus

Ils sont consignés dans le tableau n° 5 : chaque chiffre indiqué correspond à la moyenne du nombre de mouvements de 5 souris.

Tableau n° 5

Témoins		Acétanilide	p. propionylaminophénol
59	62	19	15
47	53	15	19
44	49	17	15
60	54	22	20
64	45	23	19
60	49	25	21
54	70	19	14
52	62	18	17
70	54	22	18
40	67	25	10
			12
			24
			15
			19
Moyenne : 55,9		20,5	17,0
Chute		63 %	68 %

Il apparaît ainsi que dans nos conditions expérimentales le p. propionyl-amino-phénol a un pouvoir analgésique plus élevé que celui de l'acétanilide.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE L'ACTION ANALGÉSIQUE PAR LA MÉTHODE DE BEN-BASSAT

I. — Principe de la méthode

Ben-Bassat et coll. (3) ont décrit un « test à la chaleur ». On plonge la queue d'une souris dans un bain maintenu, à l'aide d'un thermostat, à une température constante de 50°. On note à l'aide d'un chronomètre, le temps au bout duquel la souris retire la queue : c est le temps zéro (T.O.). Les produits testés sont ensuite administrés par tubage gastrique et les temps de latence sont ensuite notés après 30 minutes, 1 h, 1 h 30 et 2 h 30.

II. — Protocole expérimental

Chaque essai a été effectué sur un lot d'au moins 10 souris Swiss également réparties entre les deux sexes. Avant l'essai, chaque souris a été testée et triée de manière à ce que le T.O. se situe entre 5 et 8 secondes.

Nous avons étudié l'action antalgique du p. propionyl-amino-phénol comparativement à celle déjà connue de l'acide acétyl-salicylique et du salicylate de sodium.

Tous les résultats obtenus sont consignés dans le tableau n° 6.

TABLEAU N° 6

Produit testé	Dose administrée	Nombre de souris	Temps de latence				
			0	30 mn	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30
	Témoin	40	5,3	5,7 7 %	5,7 7 %	5,4	5,5	5,4
Acide acétyl-salicylique	200 mg/kg	20	5,5	6,5 18 %	6,8 23 %	6,2 12 %	6,9 25 %	6,4 16 %
	400 mg/kg	90	5,9	7,4 25 %	7,6 28 %	7,2 22 %	6,8 15 %	6,2 5 %
	500 mg/kg	40	6,2	8,0 28 %	7,9 27 %	7,2 16 %	7,0 13 %	6,5 3 %
	600 mg/kg	20	5,9	9,2 56 %	9,2 56 %	8,6 45 %	8,2 39 %	6,8 15 %
Salicylate de sodium	200 mg/kg	20	5,7	6,4 12 %	6,8 18 %	6,2 8 %	6,0 5 %	6,1 7 %
	350 mg/kg	50	5,9	7,0 18 %	7,8 32 %	7,0 18 %	6,7 13 %	6,2 5 %
p.propionyl-amino-phénol	25 mg/kg	10	5,2	7,3 40 %	7,1 36 %	7,0 34 %	7,0 34 %	6,7 28 %
	50 mg/kg	20	5,7	8,5 49 %	8,9 56 %	8,0 40 %	7,4 30 %	6,7 17 %
	100 mg/kg	40	5,5	9,1 65 %	8,8 60 %	8,9 62 %	8,1 47 %	7,1 29 %
	200 mg/kg	110	5,6	9,2 64 %	10,0 78 %	8,9 58 %	8,2 46 %	7,5 34 %
	400 mg/kg	30	5,6	9,4 67 %	10,5 87 %	8,7 55 %	8,4 50 %	7,2 28 %

L'étude approfondie du tableau n° 6 nous permet d'avancer que, dans nos conditions expérimentales, le p. propionyl-amino-phénol est doué d'un pouvoir analgésique supérieur à celui de l'acide acétyl-salicylique et à celui du salicylate de sodium.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'ACTION ANALGÉSIQUE PAR LA MÉTHODE DE CHEYMOL

I. — Principe de la méthode

La méthode consiste à pratiquer une excitation de la pulpe dentaire chez le lapin d'un poids moyen supérieur à 2 000 g d'après la technique de Cheymol et coll. (17, 19).

Après avoir perforé des trous dans les incisives antéro-supérieures des lapins, on place dans ces trous une électrode à deux branches reliée à un neuro-stimulateur qui permet d'envoyer des ondes de courant rectangulaire dont on peut faire varier la durée, la fréquence et le voltage. Le « seuil analgésique » est déterminé avant et après administration du produit testé par la réponse de l'animal qui se traduit par un hochement de tête ou le phénomène de léchage.

II. — Protocole expérimental

Avant l'administration du produit étudié, on mesure le seuil pendant 30 minutes toutes les 10 minutes, après administration toutes les 15 minutes pendant 3 heures.

Nous avons comparé l'action analgésique du p. propionyl-amino-phénol à celles déjà connues de l'acide acétyl-salicylique et du p. acétyl-amino-phénol.

Ce sont les résultats obtenus qui sont consignés dans le tableau n° 7.

Produit testé	Dose mg/kg	Nombre de lapins	Seuil en volts avant administration (moyen.)	Seuil en volts après administration											
				1re heure				2e heure				3e heure			
Acide acétyl-salicylique	300 mg	6	6,6	7,6	8,0	8,3	8,6	9,0	8,3	7,6	8,0	7,8	7,5	7,0	6,6
				15,1 %	21,2 %	25,7 %	30,3 %	36,3 %	25,7 %	15,1 %	21,2 %	18,1 %	13,6 %	5,7 %	—
	400 mg	8	6,2	7,8	8,3	8,6	8,3	9,0	8,5	8,0	8,0	7,7	7,4	7,2	6,5
				25,3 %	33,3 %	33,7 %	41,8 %	45,1 %	37,1 %	29,0 %	29,0 %	24,2 %	19,3 %	16,1 %	4,8 %
	500 mg	10	6,1	8,2	8,5	8,3	9,4	9,7	10,0	9,4	9,0	8,6	8,3	8,0	7,6
				28,1 %	32,8 %	37,5 %	46,8 %	51,5 %	56,2 %	46,8 %	40,6 %	34,3 %	29,6 %	25,0 %	18,7 %
p. acétyl-amino-phénol	200 mg	5	6,3	6,9	7,2	7,8	7,8	8,1	8,3	8,0	7,5	7,8	7,5	7,3	7,0
				9 %	14 %	22 %	22 %	28 %	32 %	27 %	19 %	22 %	19 %	15 %	11 %
	400 mg	8	6,4	7,3	7,5	8,0	8,1	8,2	8,1	8,2	7,8	7,9	7,7	7,5	7,2
				14 %	17 %	25 %	25 %	28 %	30 %	28 %	22 %	23 %	20 %	17 %	12 %
	500 mg	7	6,3	7,4	7,8	8,0	8,4	8,7	8,9	8,4	8,2	8,0	7,8	7,5	7,3
				17 %	21 %	27 %	33 %	38 %	40 %	33 %	30 %	27 %	23 %	19 %	15 %
p. propionyl-amino-phénol	200 mg	4	6,4	7,2	7,8	8,4	8,4	9,6	9,3	9,0	9,1	8,8	8,5	7,3	7,0
				12 %	21 %	31 %	31 %	50 %	45 %	40 %	42 %	37 %	32 %	14 %	9 %
	400 mg	10	6,5	7,4	8,1	8,6	9,2	10,0	10,0	9,5	9,3	8,9	8,8	8,2	7,4
				14 %	25 %	32 %	41 %	54 %	54 %	46 %	43 %	37 %	35 %	26 %	13 %
	500 mg	8	6,5	7,6	8,3	8,9	9,4	10,3	10,5	10,3	10,0	9,7	9,6	9,4	8,3
				18 %	29 %	39 %	46 %	61 %	64 %	61 %	56 %	51 %	50 %	47 %	29 %

Il apparaît, à l'étude du tableau n° 7, que le p. propionyl-amino-phénol testé d'après la méthode de Cheymol, est doué d'un pouvoir analgésique supérieur à celui de l'acide acétyl-salicylique et à celui du p. acétyl-amino-phénol.

CONCLUSION
DE L'ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Le p. propionyl-amino-phénol présente des propriétés analgésiques nettes. En effet, les tests que nous avons pratiqués :

1° Méthode à l'acide acétique.

2° Méthode du test à la chaleur.

3° Méthode de l'excitation de la pulpe dentaire, donnent des résultats concordants.

Nous pouvons donc avancer que, dans nos conditions expérimentales, le p. propionyl-amino-phénol est doué d'une action antalgique supérieure à celle d'analgésiques classiquement connus.

TROISIÈME PARTIE

Etude clinique

CHAPITRE PREMIER

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude a porté sur 26 malades des 2 sexes présentant des phénomènes douloureux d'étiologies diverses que nous pouvons classer ainsi :

— Sciatalgies,
— Lombalgies,
— Séquelles de F. L. R.,
— Cervico-brachialgies,
— Algies intercostales,
— Péri-arthrite scapulo-humérale,
— Séquelles de R. A. A.

Ces algies avaient parfois motivé une admission à l'Hôpital ou étaient survenues au cours d'une hospitalisation pour un tout autre motif. Quoi qu'il en soit, tous nos malades ont été traités et suivis en milieu hospitalier.

Nous avons utilisé le 23-40 C à l'exclusion de toute thérapeutique adjuvante chez la plupart de nos malades.

Les doses employées ont été variables, néanmoins nous avons administré la plupart du temps, une dose standard de 3 comprimés, soit 1,500 g de produit actif, échelonnés dans la journée.

Il nous a été parfois nécessaire d'augmenter cette dose quotidienne jusqu'à 2,500 g soit 5 comprimés.

Ce traitement par le 23-40 C fut poursuivi pendant un temps variable.

Certains de nos malades ont vu les phénomènes douloureux rétrocéder après 3 jours de traitement.

La majorité d'entre eux fut soulagée au bout de

10 jours environ. Quelques autres ont nécessité une administration de 23-40 C pendant 21 jours.

Un malade, enfin, en bénéficia pendant 49 jours sans que nous ayons noté d'effet secondaire dû au médicament.

Les critères utilisés pour apprécier l'activité thérapeutique du 23-40 C ont été essentiellement des critères fonctionnels : c'est-à-dire disparition de la douleur et de l'impotence.

Nous avons essayé, en outre, chaque fois que cela a été possible, d'évaluer la période de latence thérapeutique et la durée d'action du médicament.

Nous avons contrôlé nos malades régulièrement, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique.

Nous exposerons succinctement nos observations, les groupant selon les aspects cliniques et la réponse à la thérapeutique.

De nos observations nous dresserons un tableau réca pitulatif qui fera apparaître l'action du 23-40 C sur l'ensemble d'entre elles

Et enfin, nous ferons la synthèse de l'action thérapeutique du 23-40 C en appréciant son efficacité tant sur le plan clinique que sur le plan biologique.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

I. — Sciatalgies

10 malades présentant une sciatalgie confirmée par des images radiologiques pathologiques du rachis lombo-sacré, furent traités dans le service par le 23-40 C.

Pour deux d'entre eux, seulement, nous n'obtinrent pas les résultats escomptés.

N° 1. — Mlle B... Julienne — 22 ans.

Entre dans le service pour une douleur lombaire à irradiation sciatique gauche, installée progressivement il y a 1 mois, sans que nous ayons pu faire état d'une notion de traumatisme ou d'effort dans les antécédents.

Cette douleur, calmée par l'acide acétyl-salicylique et un baume sédatif, apparaît 2 jours après la reprise du travail. Nous voyons alors Mlle B... et constatons une sciatique du type L5 avec un signe de Lasègue gauche à 80°, mais sans impotence fonctionnelle. La radiographie du rachis, révèle un pincement du disque L4-L5 sans grosse altération osseuse.

Nous la traitons par le 23-40 C à raison de 3 comprimés par jour, soit une dose quotidienne de 1,500 g. L'effet se fait sentir 45 minutes après l'absorption du comprimé et persiste pendant 4 heures. L'action du produit est nette et après 5 jours de traitement, Mlle B... peut quitter le service. La tolérance gastrique a été parfaite et un contrôle ne révèle aucune perturbation de la F. N.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.020.000	4.100.000
Hb.	79 %	80 %
Globules blancs	8.920	8.200
Polynucléaires	67 %	61 %
Lymphocytes.	29 %	33 %
Monocytes	4 %	6 %

N° 2. — M. S... Joseph — 45 ans.

Ressent une violente douleur lombaire à la suite d'une chute de ski, il y a 2 ans. Celle-ci s'atténue sensiblement après absorption de salicylate. Mais il persiste un fond douloureux avec léger paroxysme aux efforts.

En décembre, en combattant un incendie de forêt, la douleur devient intense et ne cède que très peu aux antalgiques habituels. Monsieur S... est alors admis dans le service. Nous diagnostiquons chez lui une sciatique droite avec exacerbation à la toux et aux éternuements, une impotence fonctionnelle clouant le malade au lit. A l'examen, nous notons un signe de Lasègue droit à 40°, une abolition du réflexe achilléen droit et une atrophie légère du quadriceps et des jumeaux droits.

La radiographie révèle un pincement du disque L4-L5 avec ostéophytose du plateau supérieur de L5 et diminution globale de hauteur du disque L5-S1. Il existe également une condensation arthrosique des plateaux vertébraux. Nous soumettons alors Monsieur S... au 23-40 C. La posologie de 4 comprimés par jour, entraîne, au bout de 12 jours, une disparition des phénomènes douloureux et de l'impotence, l'effet sédatif se faisant sentir dès la première heure et durant 5 heures. Il ne fut noté aucun phénomène secondaire, la tolérance fut parfaite et la F. N., au départ du service était :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 500 000	4 480 000
Hb.	86 %	86 %
Globules blancs	9 460	9 600
Polynucléaires	65 %	66 %
Lymphocytes.	34 %	33 %
Monocytes .	1 %	1 %

N° 3. — M. V... Robert — 23 ans.

A subi, il y a trois ans, un traumatisme lombaire au cours d'un match de rugby. Traité jusqu'alors par physiothérapie et antalgiques courants, les douleurs réapparaissent à plusieurs reprises au cours d'efforts variés.

Le 30 mars, étant en permission, M. V... ressent une violente douleur dans la cuisse droite et le mollet droit, en essayant de soulever une armoire. Hospitalisé dans le service, nous mettons en évidence un signe de Lasègue bilatéral = 30° à droite, 45° à gauche, une hyper-réflexie des deux membres inférieurs. Les réflexes archilléens sont normaux. Il s'agit donc d'une scia-

tique de type L5 que confirme la radiographie : pincement latéral droit et postérieur de L5-C1 et discret rétrolisthésis de L5-S1.

M. V... est alors traité par le 23-40 C que l'on associe à la poly-vitaminothérapie B et secondairement à la physiothérapie.

Le 23-40 C est prescrit à la dose de 1,500 g quotidiens. Ses effets se font sentir une heure en moyenne après l'ingestion et se poursuivent pendant 4 à 5 heures.

Il faut atteindre 20 jours pour voir se dessiner une amélioration importante.

Par prudence, on continue cependant le 23-40 C à dose réduite (1 g) pendant encore une semaine.

Ce traitement est parfaitement supporté.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 550 000	4 500.000
Hb.	95%	94%
Globules blancs	7.000	6.250
Polynucléaires	62%	63%
Lymphocytes.	36%	35%
Monocytes	2%	2%

M. V... quitte le service, la sédation totale des phénomènes douloureux étant obtenue.

Les réflexes ostéo-tendineux sont devenus normaux.

N° 4. — Mlle R... Raymonde — 40 ans.

Présente un syndrome sciatalgique gauche lié à des troubles arthrosiques de la colonne lombo-sacrée, confirmé radiologiquement par une densification des corps vertébraux et un aplatissement des disques L3-L4, L4-L5, L5-S1 et cliniquement par une nette réduction de la souplesse vertébrale. La V. S. est à 5/12.

Mlle R... absorbe 3 comprimés de 23-40 C par jour, pendant 4 jours, sans thérapeutique adjuvante.

La disparition des phénomènes douloureux est rapide et définitive. L'effet sédatif du comprimé se fait sentir 45 minutes après son absorbtion et se maintient pendant 4 heures.

La tolérance a été parfaite.

Au point de vue hématologique, il ne fut pas constaté d'altération de la formule sanguine.

Pour des raisons étrangères au service, nous n'avons pu étudier l'hémogramme de ce malade après le traitement.

Hémogramme	Avant traitement
Globules rouges	4.300.000
Hb.	89 %
Globules blancs	7.100
Polynucléaires	59 %
Lymphocytes.	39 %
Monocytes	2 %

N° 5. — M. L... Yvan — 22 ans.

Se plaint de l'installation progressive, sans notion d'effort ni d'antécédent de traumatisme, d'une lombalgie gauche basse (L4-L5), irradiant dans le membre inférieur suivant le trajet du nerf sciatique, empêchant tout effort, caractérisé par une aréflexie achilléenne gauche, un signe de Lasègue gauche à 35° et traitée, jusqu'à son hospitalisation dans le service, par la vitamine B, et des suppositoires antalgiques. Nous traitons M. L... par le 23-40 C, à raison de 3 comprimés par jour, qui produisent au bout de 10 jours, une sédation totale des phénomènes douloureux. Nous avons noté une amélioration dans l'heure qui a suivi l'administration du comprimé et cela pendant 4 heures. Ces comprimés furent très bien supportés et la F. N. ne fut pas perturbée.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 100 000	4 240.000
Hb.	84 %	85 %
Globules blancs	4 300	4.120
Polynucléaires	60 %	58 %
Lymphocytes.	37 %	40 %
Monocytes	3 %	2 %

N° 6. — M. D... Guy — 22 ans.

Est hospitalisé dans le service pour des lombo-sciatalgies ressenties depuis 3 ans environ et en rapport avec des troubles de la statique vertébrale. Le cliché pratiqué met en évidence une cypho-scoliose dorso-lombaire, un redressement de la lordose lombaire, et un pincement du disque L5-S1.

Nous prescrivons 3 comprimés de 23-40 C par jour : les douleurs s'apaisent dès la première heure, l'effet antalgique dure 3 heures et la disparition totale des algies survient au bout de 12 jours de traitement. Les contrôles pratiqués permirent de mettre en valeur la grande tolérance du produit et ne révélèrent aucune perturbation de la F. N. :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.450 000	4 600 000
Hb.	88 %	90 %
Globules blancs	6.620	6.500
Polynucléaires	61 %	62 %
Lymphocytes.	37 %	37 %
Monocytes	2 %	1 %

N° 7. — M. M... Marcel — 22 ans 1/2.

Hospitalisé pour séquelles d'hépatite ictérigène, présenta brusquement, au cours d'un effort, un syndrome douloureux lombaire irradiant le long de la face postérieure de la cuisse et dans le mollet, atteignant la malléole externe.

La radiographie ne montra aucune modification des corps vertébraux, mais un net pincement gauche du disque L4-L5.

3 comprimés de 23-40 C administrés quotidiennement pendant 7 jours, associés à la physiothérapie, amènent une sédation totale des algies. Nous n'avons pas eu à noter de phénomènes secondaires, tant au point de vue gastrique que de la crase sanguine qui, au moment où le patient quittait le service, était la suivante :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 500 000	4 660.000
Hb.	87 %	89 %
Globules blancs	8 720	8.800
Polynucléaires	63 %	65 %
Lymphocytes.	34 %	31 %
Monocytes	3 %	4 %

N° 8. — M. F... Roland — 24 ans.

A la suite d'un accident de la route survenu, il y a 4 ans Monsieur F... a vu s'installer progressivement une lombo-sciatalgie droite, avec radiologiquement, une image de hernie du disque L5-S1 avec aspect cunéiforme de L5.

La physiothérapie apporta une sensible rétrocession des douleurs, entrecoupée de récidives fréquentes. Par la suite, s'installa une importante gêne à la marche.

Hospitalisé, on note une sciatique du type S1 avec un signe de Lasègue à 30°, un signe de de Sèze, une nette diminution de la flexion vertébrale, mais pas d'aréflexie. Nous prescrivons un traitement par le cortancyl et le 23-40 C, administré à la dose quotidienne de 3 comprimés. Après 12 jours, nous obtenons une sédation importante des douleurs, mais il persiste toutefois, une légère diminution des mouvements de flexion, extension de la colonne vertébrale et une douleur peu intense aux efforts.

Aucun signe d'intolérance n'est noté et la F. N. reste inchangée.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	5 100 000	5.050.000
Hb.	95%	95%
Globules blancs	7 120	7.900
Polynucléaires	59%	61%
Lymphocytes	39%	37%
Monocytes	2%	2%

N° 9. — M. B... Claude — 23 ans.

Est admis dans le service pour une primo-infection, mais présente, associée à celle-ci, une sciatalgie droite installée progressivement à la suite d'un traumatisme ancien et exacerbée par les changements de temps.

M. B... avait été traité pour cette dernière affection par divers antalgiques qui n'apportèrent qu'une éphémère amélioration. Cliniquement, on note une impotence fonctionnelle, une amyotrophie du quadriceps, un signe de Lasègue à 45°. Pas d'aréflexie, ni troubles de la sensibilité mais perte de la souplesse du rachis lombaire.

Les radiographies montrent sur les clichés de face, une scoliose dextro-concave avec pincement des disques L4-L5 et L5-S1. Sur les clichés de profil, la colonne lombaire garde sa courbure normale.

Nous traitons M. B... par le 23-40 C à raison de 4 comprimés par jour, soit 2 g de produit actif, sans association thérapeutique.

Nous n'observons alors au bout de 17 jours de traitement qu'une faible atténuation des phénomènes douloureux et le maintien de l'impotence fonctionnelle, donc un effet clinique pratiquement nul. Cependant, au terme de ce traitement de 17 jours, un élément positif important est à retenir : l'absence totale de signes d'intolérance et l'innocuité absolue du produit sur l'hémogramme.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 620 000	4.780.000
Hb.	78 %	79 %
Globules blancs	12.300	11.000
Polynucléaires	48 %	49 %
Lymphocytes	50 %	49 %
Monocytes	2 %	2 %

N° 10. — M. S... Mohamed — 31 ans.

Qui avait été hospitalisé récemment pour un ulcus du bulbe et une sciatique gauche post-traumatique liée à une discopathie de L5-S1, revient dans le Service pour une récidive de sa lombo-sciatalgie. L'importance fonctionnelle est légère. Il existe une raideur de la colonne lombo-sacrée. Nous trouvons une ligne de Lasègue à 35° et une légère amyotrophie du quadriceps gauche. Nous notons, en outre, une très nette tendance cénestopathique chez ce sujet et une tentative d'auto-destruction lors de sa première sortie de l'hôpital.

Nous le traitons cette fois par le 23-40 C, mais les 3 comprimés administrés quotidiennement ne semblent entraîner aucune amélioration sensible au bout de 7 jours de traitement. Le malade se plaint sans cesse et devient réticent. Il semble donc que dans ce cas également, cependant sous toutes réserves, le produit n'ait pas eu une action bien franche. Nous avons, toutefois, constaté chez cet ulcéreux récent, une totale innocuité du produit sur la lésion ulcéreuse, qui, radiologiquement, ne présenta aucune évolution par rapport aux derniers clichés, et l'absence totale de douleurs épigastriques.

En outre, un contrôle de l'hémogramme en montra sa stabilité :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 610 000	4.544.000
Hb.	88 %	87 %
Globules blancs	9.100	8.200
Polynucléaires	71 %	72 %
Lymphocytes.	28 %	27 %
Monocytes	1 %	1 %

II. — Lombalgies : 5

N° 11. — M. M... Germain — 23 ans.

A ressenti il y a 10 jours, au cours d'un effort, une douleur aiguë au niveau de la colonne lombaire avec irradiation éphémère dans la fesse droite ayant nécessité un alitement de 7 jours.

Cliniquement nous notons une douleur vive à la pression de L4-L5 et une limitation des mouvements de la colonne lombaire. La radiographie ne révèle qu'un léger pincement du disque L4-L5.

Nous le traitons par le 23-40 C à raison de 4 comprimés par jour pendant 10 jours, puis de 2 comprimés par jour pendant 3 jours. Les douleurs rétrocèdent 1 heure environ après l'absorption du médicament et cet effet persiste pendant 5 heures.

Les résultats sont excellents et le malade quitte le Service sans la moindre séquelle douloureuse. Il ne s'ensuit aucune modification de la F. N. et la tolérance gastrique est parfaite.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	5 110 000	5.050 000
Hb.	95 %	95 %
Globules blancs	7.120	7 300
Polynucléaires	67 %	65 %
Lymphocytes.	32 %	34 %
Monocytes	1 %	1 %

N° 12. — M. F... Henri 54 ans.

Ressent depuis un mois et demi, une douleur lombaire irradiant en ceinture, le gênant considérablement dans ses activités et rendant pénible la station debout et assise.

Nous notons un signe de Lasègue bilatéral à 30°. Les réflexes achilléens sont diminués. A signaler une exacerbation de la douleur à la pression des apophyses épineuses de L4-L5 notamment. Radiologiquement, nous constatons une importante lombarthrose.

La physiothérapie est alors conseillée, associée au 23-40 C :

— 4 comprimés par jour pendant 8 jours.

— 3 comprimés par jour, pendant 3 jours.

La sédation des douleurs survient 1 heure environ après la prise du comprimé et persiste 4 heures. Les résultats sont remarquables : les algies disparaissent et l'impotence fonctionnelle disparaît également, bien qu'il persiste une certaine perte de souplesse du rachis lombaire.

Le malade ne s'est plaint d'aucune gastralgie et l'innocuité du produit sur la F. N. a été régulièrement contrôlée.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.800.000	4.760.000
Hb.	87 %	87 %
Globules blancs	7.130	7 100
Polynucléaires	63 %	62 %
Lymphocytes.	35 %	35 %
Monocytes	2 %	3 %

N° 13. — M. B... Daniel — 20 ans.

Est hospitalisé pour des lombalgies apparues progressivement depuis un mois environ et récidivant après arrêt du traitement par des antalgiques variés.

Cliniquement nous ne notons pas d'exacerbation de la douleur à la toux. Pas de signe de Lasègue mais une hyperlordose avec rigidité du rachis lombaire et une vive douleur à la pression de L3.

Nous soumettons M. B... à un traitement par le 23-40 C à raison de 3 comprimés par jour pendant 12 jours.

Il se produit un effet sensible dès la première heure suivant la prise du comprimé et persistant 4 heures environ. La disparition des douleurs sera définitivement obtenue au bout de 15 jours et nous ne remarquerons ni l'apparition de signe d'intolérance gastrique ni une modification de l'hémogramme.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.910.000	4 950.000
Hb.	90 %	90 %
Globules blancs	6 610	6 400
Polynucléaires	63 %	61 %
Lymphocytes.	32 %	34 %
Monocytes	5 %	5 %

N° 14. — M. C... Guy — 22 ans.

Est admis dans le service pour des lombalgies apparues progressivement en deux mois environ et semblant en rapport avec un traumatisme ancien.

Cliniquement, nous ne notons qu'un accroissement de la douleur à la pression de L5 et un léger enraidissement du rachis lombaire entraînant une certaine impotence fonctionnelle

Radiologiquement, le cliché met en évidence un spondylolisthésis avec spondylolyse de L5.

Le traitement consistera tout d'abord en l'administration quotidienne de 5 comprimés de 23-40 C pendant 5 jours, puis de 2 comprimés pendant 16 jours. Le traitement durera 21 jours. Il amène la disparition de tout phénomène douloureux chaque comprimé agissant une heure et demie après la prise et pendant 4 heures environ.

Malgré ce traitement assez long Monsieur C... ne ressentira pas de douleur ni brûlure gastrique, ne présentera pas d'anorexie et nous ne constaterons pas d'effet méthémoglobinisant du 23-40 C. A son départ, Monsieur C... présentera la formule suivante :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 510 000	4 350.000
Hb.	87 %	85 %
Globules blancs	6 580	6 800
Polynucléaires	61 %	61 %
Lymphocytes.	38 %	37 %
Monocytes	1 %	2 %

N° 15. — M. F... Georges — 20 ans.

Ressent depuis 3 semaines des lombalgies irradiant en ceinture, exagérées par les mouvements, et présente cliniquement un signe de Lasègue discret à droite.

Les radiographies révèlent un pincement du disque L5-S1 et une scoliose lombaire droite.

Monsieur F... recevra 3 comprimés par jour de 23-40 C pendant 18 jours. Le mieux se fera sentir une heure environ après la prise du comprimé, se maintiendra pendant 4 à 5 heures et persistera par la suite. Ce traitement de longue durée ne provoquera aucune intolérance gastrique ni aucune perturbation sanguine. La F. N. sera à l'issue de ce traitement :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 690 000	4 700.000
Hb.	90 %	91 %
Globules blancs	5 319	5 660
Polynucléaires	64 %	62 %
Lymphocytes.	31 %	33 %
Monocytes	5 %	5 %

III. — Séquelles du syndrome de Fiessenger-Leroy-Reiter : 1

N° 16. — M. C... Henri — 23 ans.

Admis dans le service pour des séquelles de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, à type de douleurs articulaires au niveau du genou gauche après une marche prolongée et au niveau des articulations interphalangiennes après un effort.

Cliniquement pas de modification des articulations mais légère amyotrophie du quadriceps gauche.

Monsieur C... est alors traité dans le service par 3 comprimés par jour de 23-40 C pendant 8 jours associés à la physiothérapie. Nous ne notons aucune sédation des douleurs et l'impotence fonctionnelle persiste (... psychisme ? Pension, réforme).

Cependant il s'est avéré que le produit a été très bien toléré et que l'innocuité fut totale.

Pour des raisons étrangères au service nous n'avons pu étudier l'hémogramme de ce malade avant le traitement.

Hémogramme	Après traitement
Globules rouges	4 910 000
Hb.	91 %
Globules blancs	5 600
Polynucléaires	66 %
Lymphocytes.	32 %
Monocytes	2 %

IV. — Cervico-Brachialgies : 3

N° 17. — M. M... Jean-Pierre — 46 ans.

Se présente dans le Service pour des rachialgies tenaces en rapport avec une arthrose importante du rachis cervico dorso-lombaire, entraînant, en outre, une cervico-brachialgie bilatérale et traitée antérieurement par les salicylates.

L'examen provoque un réveil des douleurs à la percussion des apophyses épineuses, principalement celles des vertèbres cervicales et dorsales et met en évidence une exagération des réflexes tendineux du bras gauche et une nette limitation des mouvements des deux bras.

Nous traitons notre malade par le 23-40 C : 4 comprimés par jour, soit 2 g de p. propionyl-amino-phénol, produisent une atténuation des douleurs dès la première heure, persistant 3 heures environ et la sédation totale survient au bout de 7 jours de traitement entraînant une nette diminution de l'impotence fonctionnelle. La tolérance est parfaite et la F. N. demeure inchangée :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.200 000	4 120.000
Hb.	89 %	88 %
Globules blancs	6.980	6.700
Polynucléaires	63 %	61 %
Lymphocytes.	34 %	35 %
Monocytes	3 %	4 %

N° 18. — M. G... — 21 ans.

Présente une cervico-brachialgie sans impotence fonctionnelle, en rapport avec une arthrose du rachis cervical radiologiquement visible. Avant son hospitalisation, Monsieur G... était traité par les salicylates qui ne produisirent qu'une amélioration passagère.

Nous employons alors le 23-40 C à raison de 3 comprimés par jour et au bout de 3 jours, nous notons une disparition des douleurs. L'action antalgique du produit apparaît au bout d'une heure et demie environ et est maintenue pendant 4 heures. La tolérance est parfaite. Le résultat obtenu est excellent et durable.

Pour des raisons étrangères au service nous n'avons pu étudier l'hémogramme de ce malade avant le traitement.

Hémogramme	Après traitement
Globules rouges	5.050.000
Hb.	93 %
Globules blancs	6 310
Polynucléaires	55 %
Lymphocytes.	41 %
Monocytes	4 %

N° 19. — M. B... René — 23 ans.

Alors traité dans le service pour un ulcus duodénal confirmé radiologiquement, ressent après un « faux mouvement » une vive douleur dans le bras droit au point de départ para-vertébral, entraînant immédiatement une forte impotence fonctionnelle qui rétrocède cependant spontanément. Mais il persistera une limitation des mouvements du bras droit et du cou.

Nous traitons alors Monsieur B... par le 23-40 C ; un net soulagement apparaît chez notre malade une heure après l'administration du 23-40 C et se prolonge pendant plus de 3 heures. La dose de 4 comprimés par jour pendant 4 jours fera disparaître définitivement les phénomènes douloureux et l'impotence fonctionnelle.

Le médicament a été parfaitement toléré ; aucun réveil de la symptomatologie ulcéreuse.

Un transit gastro-duodénal de contrôle, pratiqué un mois après la fin du traitement, n'a montré aucune modification des images précédentes.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 120 000	4.300 000
Hb.	88 %	89 %
Globules blancs	9 200	8 000
Polynucléaires	69 %	63 %
Lymphocytes.	30 %	34 %
Monocytes	1 %	3 %

V. — Algies intercostales : 1

N° 20. — M. Z... Ahmed — 21 ans.

Admis dans le service pour algies intercostales exacerbées par la toux et l'inspiration forcée et la pression des épineuses de D_6 et D_7

Radiologiquement, on ne note que de très légères modifications des plateaux vertébraux de D_6 et D_7.

Nous traitons Monsieur Z... par le 23-40 C pendant 8 jours à raison de 3 comprimés par jour. Les résultats sont rapides. Les douleurs intercostales rétrocèdent complètement et ne réapparaissent plus.

La tolérance est bonne et la F. N. ne subit aucune modification.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4 610.000	4.750.000
Hb.	86 %	87 %
Globules blancs	8 120	8.200
Polynucléaires	60 %	60 %
Lymphocytes.	37 %	38 %
Monocytes	3 %	2 %

VI. — Péri-arthrite scapulo-humérale : 1

N° 21. — M. L... Ernest — 47 ans.

Admis pour péri-arthrite scapulo-humérale aiguë survenue après exposition au froid.

L'examen met en évidence les signes cardinaux de l'affection.

Radiologiquement, il existe une calcification de la bourse séreuse périscapulo-humérale.

La vitesse de sédimentation est 33 — 60 —

Un traitement par métacortandracine amène, en quelques jours, une sédation incomplète des douleurs.

Le malade reçoit alors le 23-40 C à la dose de 4 comprimés par jour.

L'atténuation de la douleur paraît une heure après la prise d'un comprimé et persiste 4 heures environ.

Au bout de 7 jours de traitement, la sédation des phénomènes douloureux est complète. Aucun signe d'intolérance n'est constaté.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.160 000	4 200.000
Hb.	89 %	89 %
Globules blancs	9 800	7.300
Polynucléaires	69 %	61 %
Lymphocytes.	29 %	33 %
Monocytes	2 %	6 %

VII. — Séquelles de R. A. A. : 5

N° 22. — M. D... Noël — 20 ans.

Est admis pour séquelles de R. A. A. récent.

On note à l'entrée quelques arthralgies sans signes inflammatoires et sans impotence fonctionnelle au niveau du genou gauche et de la cheville gauche. La vitesse de sédimentation est à 6 — 10 —

Ces algies sont traitées par 3 comprimés par jour de 23-40 C qui amène une sédation de 60 minutes environ après la prise. L'effet dure plus de 4 heures et la disparition totale des phénomènes douloureux survient après 20 jours de traitement.

La tolérance gastrique est, ici aussi, parfaite. La F. N. ne subit aucune modification :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.510 000	4.454 000
Hb.	92 %	91 %
Globules blancs	8 900	8 300
Polynucléaires	68 %	68 %
Lymphocytes.	30 %	31 %
Monocytes	2 %	1 %

N° 23. — M. T... Jean — 21 ans.

A présenté, il y a 5 mois, un R. A. A. actuellement guéri cliniquement et biologiquement. Mais il persiste des algies au niveau du genou gauche, du coude gauche et de l'épaule droite, sans signes inflammatoires. La vitesse de sédimentation est à 2 — 7. Ces douleurs seront tout d'abord traitées par les salicylates, mais ceux-ci provoqueront des manifestations cutanées allergiques et, en outre, il persistera une douleur de l'épaule qui disparaîtra complètement sous l'effet du 23-40 C à raison de 3 comprimés par jour, pendant 12 jours, l'amélioration apparaissant 45 minutes après la prise et s'atténuant après 3 heures environ. Au terme de 12 jours de traitement, les douleurs ont disparu et la F. N. reste inchangée :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.720.000	4.800.000
Hb.	86 %	87 %
Globules blancs	7.100	6.200
Polynucléaires	49 %	48 %
Lymphocytes.	48 %	46 %
Monocytes	3 %	6 %

La tolérance gastrique a été parfaite.

N° 24. — M. D... Jacques — 21 ans.

Est admis dans le service pour des arthralgies persistant au niveau des 2 genoux et du coude gauche sans signes physiques et biologiques inflammatoires. Vitesse de sédimentation : 2 — 4 — sans impotence fonctionnelle. Séquelles d'un R. A. A. ancien.

Nous traitons M. D... par le 23-40 C à la dose quotidiennes de 3 comprimés par jour qui font disparaître entièrement ces algies au bout de 6 jours. Monsieur D... supporta fort bien l'ingestion du 23-40 C et au point de vue de la F. N. il ne fut rien noté qui soit en rapport avec une action nocive éventuelle du p. propionyl-amino-phénol.

Pour des raisons étrangères au service, nous n'avons pu étudier l'hémogramme de ce malade avant le traitement.

Hémogramme	Après traitement
Globules rouges	4.720.000
Hb.	88 %
Globules blancs	7.700
Polynucléaires	54 %
Lymphocytes.	40 %
Monocytes	6 %

N° 25. — M. S... Yves — 29 ans.

Est hospitalisé pour des séquelles arthralgiques de R. A. A. se manifestant au niveau du poignet gauche et de la cheville gauche, entraînant une boiterie. Le bilan biologique et physique ne révèle pas de signes inflammatoires. Les radiographies des articulations incriminées sont normales.

Nous administrons alors à Monsieur S... le 23-40 C à la dose de 3 comprimés par jour. Le produit entraîne au bout de 6 jours une rétrocession totale des algies et de la discrète impotence fonctionnelle de la cheville gauche. Le bilan hématologique montre une F. N. normale avec :

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	4.120.000	4 300.000
Hb.	87 %	89 %
Globules blancs	8.710	8 600
Polynucléaires	63 %	62 %
Lymphocytes.	35 %	37 %
Monocytes	2 %	1 %

N° 26. — M. A... André — 31 ans.

Souffre en permanence d'algies au niveau du genou droit, des 2 chevilles et du poignet droit ; dans ses antécédents lointains, nous retrouvons un R. A. A. Après un bilan complet, nous écartons la possibilité d'une rechute.

Monsieur A... se plaint d'une gêne à la marche prolongée ou rapide à laquelle fait suite un léger œdème bilatéral des chevilles.

Monsieur A... est mis au repos complet avec, comme traitement, 4 comprimés par jour de 23-40 C. Au bout de 6 jours

de ce traitement, nous constatons une disparition importante des arthralgies et de l'impotence fonctionnelle.

Aucune modification de l'hémogramme.

Hémogramme	Avant traitement	Après traitement
Globules rouges	5.180.000	5.220.000
Hb.	94 %	94 %
Globules blancs	8.100	7.910
Polynucléaires	63 %	65 %
Lymphocytes.	35 %	32 %
Monocytes	2 %	3 %

CHAPITRE III

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

L'étude clinique de nos observations ayant été ainsi exposée ci-dessus, nous résumerons dans le tableau ci-après nos résultats.

La lecture de ces observations et de ce tableau récapitulatif nous permet de dégager un certain nombre de faits essentiels.

Tout d'abord la parfaite tolérance et l'innocuité absolue du produit aux doses administrées.

Nous navons pas eu à déplorer le moindre incident au cours de notre essai thérapeutique.

L'ingestion des comprimés de 23-40 C n'a entraîné aucune intolérance gastrique, même dans certains cas où la dose était de 5 comprimés (2,500 g) par jour. Qui plus est, deux de nos malades présentaient des antécédents d'ulcus duodénal, or le 23-40 C n'eut pas d'action nocive sur l'évolution de ces lésions, la radiographie confirmant le silence clinique observé pendant le traitement.

De nombreux contrôles de la formule-numération n'ont pas permis de déceler la moindre anomalie en rapport avec l'administration p-propionyl aminophénol.

Aucune atteinte rénale n'a pu être notée ; nous avons contrôlé plusieurs fois, au cours de chaque traitement, l'absence d'albumine dans les urines.

L'efficacité du produit est nette et nous n'avons constaté que trois échecs : un que nous pouvons considérer comme total (Observation n° 9) et deux qui relèvent d'un état psychopathique associé.

Enfin, chez un quatrième malade (Observation n° 8)

nous n'avons constaté qu'un effet antalgique relatif bien que nettement ressenti par le malade.

— Le premier échec (Observation n° 9) est à mettre, à notre avis, sur le compte de l'importance des délabrements du rachis lombaire objectivés par la radiographie.

— Le deuxième et le troisième doivent être imputés à un terrain psychopathique particulier :

S... (Obs. 10) est un cénestopathe avéré chez qui on relève une tentative d'auto-destruction pour un motif, somme toute, futile.

C... (Obs. 16) présente une tendance revendicative marquée, l'espoir de l'octroi d'une pension d'invalidité n'est pas étrangère à la majoration de ce trouble et à l'échec allégué au 23-40 C.

***

— L'efficacité thérapeutique du 23-40 C doit être jugée sur la disparition des signes fonctionnels (douleurs et impotence) et l'amélioration de la symptomatologie objective.

— L'action sur les signes fonctionnels nous est apparue brillante.

— Chez 14 de nos malades, la douleur a regressé très rapidement.

— 4 malades voient les phénomènes douloureux disparaître en une dizaine de jours.

— 4 autres malades les voient disparaître en une vingtaine de jours.

— Enfin, pour un seul d'entre eux, nous avons dû poursuivre le traitement pendant 49 jours.

L'action antalgique du 23-40 C se manifeste en moyenne une heure après la prise orale des comprimés avec comme limites extrêmes 45 minutes et 90 minutes.

En revanche sa durée est assez prolongée et s'étend sur une moyenne de 4 heures.

L'action du médicament nous a paru particulièrement nette dans les radiculites, dans les arthralgies post-infectieuses.

— Elle est moins apparente, mais semble réelle dans les rhumatismes dégénératifs (arthroses).

— Ce qui est important c'est la possibilité, pour le malade, de supprimer ou d'atténuer considérablement la douleur grâce au 23-40 C.

Les doses thérapeutiques, à la lumière de nos observations, nous paraissent devoir être les suivantes :

Dans les radiculites : 4 comprimés répartis à intervalles égaux sur les 24 heures seront une dose maxima.

La dose moyenne sera de 2 à 3 comprimés par 24 heures ; les comprimés étant sécables peuvent être régulièrement répartis sur le nycthémère.

Ce n'est que dans les formes hyperalgiques que l'innocuité du produit pourra nous permettre de prescrire 1 comprimé toutes les 5 heures, soit 5 comprimés par 24 heures, réalisant ainsi une « couverture » totale de la douleur.

La durée du traitement est essentiellement variable : 8 à 10 jours, en se guidant sur les signes cliniques. nous paraissent être un laps de temps suffisant.

TABLEAU N° 8

Nom	Sexe	Age	Diagnostic	Durée du traitement	Dose en comp/j.	Tolérance	Latence	Durée	Action
B... J.	F	22	Sciatique g.	5 j.	3	T.B.	45'	4 h	+ +
S... J.	M	45	Sciatique d.	12 j.	4	T.B.	60'	5 h	+ +
V... R.	M	23	Sciatique d.g.	27 j.	3 → 2	T.B.	60'	4 à 5 h	+ +
R... R.	F	40	Sciatique g.	4 j.	3	T.B.	45'	4 h	+ +
L... Y.	M	20	Sciatique g.	10 j.	3	T.B.	60'	4 h	+ +
D... G.	M	22	Sciatique d.g.	12 j.	3	T.B.	60'	3 h	+ +
M... M.	M	22 1/2	Sciatique g.	7 j.	3	T.B.			+ +
F... R.	M	24	Sciatique d.	12 j.	3	T.B.			±
B... C.	M	23	Sciatique d.	17 j.	4	T.B.			0
S... M.	M	31	Sciatique g.	7 j.	3	T.B.			0

B... O.	M	20	Lombalgies	12 j.	3	T.B.	60'	4 h	++
C... G.	M	22	Lombalgies	21 j.	5 → 2	T.B.	90'	4 h	++
F... G.	M	20	Lombalgies	18 j.	3	T.B.	60'	4 à 5 h	++
C... H.	M	23	Séq. de F.L.R.	8 j.	3	T.B.			0
M... JP.	M	46	Cerv. brachial.	7 j.	4	T.B.	60'	3 h	++
G...	M	21	Cerv. brachial.	3 j.	3	T.B.	90'	4 h	++
B... R.	M	23	Cerv. brachial.	4 j.	4	T.B.	60'	3 à 4 h	++
Z... A.	M	21	Algie interc.	8 j.	3	T.B.			++
L... E.	M	47	A.S.H.	7 j.	4	T.B.	60'	4 h	++
D... N.	M	20	Séq. R.A.A.	20 j.	3	T.B.	60'	4 h	++
T... J.	M	21	Séq. R.A.A.	12 j.	3	T.B.	45'	3 h	++
D... J.	M	21	Séq. R.A.A.	6 j.	3	T.B.			++
S... Y.	M	29	Séq. R.A.A.	6 j.	3	T.B.			++
A... A.	M	31	Séq. R.A.A.	6 j.	4	T.B.			++

QUATRIÈME PARTIE

Conclusions générales

Nous avons étudié au cours de ce travail, le p. propionyl-amino-phénol (23-40 C) présenté sous forme de comprimés. Notre étude comprend :

— une étude toxicologique,
— une étude pharmacodynamique,
— une étude clinique.

I. — Etude toxicologique

Le p. propionyl-amino-phénol est parfaitement toléré par l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin). Son administration, même prolongée, ne provoque aucun incident et elle est sans effet sur la descendance des souris ou du rat. En outre, le produit est dépourvu d'effet méthémoglobinisant.

II. — Etude pharmacologique

Les différents tests pharmacologiques pratiqués concordent pour avancer que le p. propionyl-amino-phénol est doué d'un pouvoir analgésique net.

III. — Etude clinique

Le p. propionyl-amino-phénol (23-40 C) a été administré à 26 malades atteints d'algies radiculaires et rhumatismales.

1° Le 23-40 C a été prescrit à la dose moyenne de 4 comprimés quotidiens (2 g de produit actif) pendant 10 à 12 jours.

Parfaitement toléré, il n'a provoqué aucun trouble gastrique, aucune atteinte sanguine et aucun signe d'atteinte rénale.

2° L'action antalgique se manifeste dans l'heure qui suit l'administration et persiste pendant 3 heures à 4 heures.

Le 23-40 C est un antalgique puissant dont l'action est particulièrement nette dans les radiculites ; elle est plus modérée mais réelle dans les algies liées à des phénomènes dégénératifs arthrosiques. Chez nos 23 malades, nous n'avons noté que 3 échecs.

Le 23-40 C nous paraît devoir être employé dans les algies dites rhumatismales.

3° A efficacité égale, sa tolérance excellente, sa parfaite innocuité doivent le faire préférer aux dérivés cortisoniques et aux dérivés de la phénylbutazone dont il ne possède aucun des inconvénients.

Vu : *le Président de thèse*,
R. RUFFIÉ

Vu : *le Doyen de la Faculté*,
G. LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN

1 1 juin 63

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams (S.S.). — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1960, **12**, 251-252.
2. Batterman (R.C. et Grossman (A.J.). — *Fed. Proc.*, 1955, **14**, 316-317.
3. Ben-Bassat, Peretz et Sulman. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1959, **122**, 3-4, 434-447.
4. Bernard (B.) et Axelrod (J.). — *J. Pharmacol.*, 1959, **90**, 171.
5. Bernard (J.). — *Société Méd. des Hôpitaux*, Paris, 1960, **1136**, 28-29.
6. Boissier (J.R.) et Lechat (P.). — *Thérapie*, 1960, **15**, 1295-1311.
7. Bonnycastle (D.D.) et Léonard (C.S.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1950, **100** (1), 141-145.
8. Boreus (L.O.) et Sandberg (F.). — *Acta Physiol. Scand.*, 1953, **28**, 261-265.
9. Boreus (L.O.), Sandberg (F.) et Agren (E.). — *Acta Odont. scand.*, 1956, **13**, (4), 220-231.
10. Bouzat (C.). — *Contribution à l'étude d'un nouvel antalgique*, thèse médecine, Toulouse, 1962.
11. Boxill (G.C.), Nash (C.B.) et Wheeler (A.G.). — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1958, **47** (7), 479-487.
12. Brodie (B.B.) et Axelrod (J.). — *Jour. Pharm. exper. Thérap.*, 1948, **94**, 29-38.
13. Brodie (B.B.) et Axelrod (J.). — *Jour. Pharm. exper. Thérap.*, 1949, **97**, 58-67.
14. Chassagne (P.) et Lechat (P.). *Thérapie*, 1962, **17**, 743-735.
15. Cenkin (S.) et Raschewaskaia (A.). — *Zentralblalt für Geverbehygiene*, 1933, **20**, 29.
16. Cheymol (J.), Boissier (J.R.) et Lechat (P.). — *Thérapie*, 1961, **16**, 326-340.
17. Cheymol (J.), Montagner (R.), Paeile (C.), Dalion (J.) et Duteil (J.). — *Thérapie*, 1959, **14** (2), 350-360.
18. Colgan (M.T.), Mintz (A.A.). — *J. of Pediatrics*, 1957, **50** (5), 552.
19. Dreyer (N.). — *Arch. Int. Pharm. Ther.*, 1933, **45**, 397.
20. Duchesnay (G.). — *Gaz. Méd. de Fr.*, 1950, **58**.
21. Duchesnay (G.). — *Gaz. Méd. de Fr.*, 1951, **57**, 32.
22. Eagle (E.) et Carlson (A.J.). — *J. of Pharm. and Exp. Ther.*, 1950, **99** (1), 450-457.
23. Evelyn (K.A.). — *J. Biol. Chem.*, 1938, **115**, 63.
24. Evelyn (K.A.) et Malloy (H.T.). — *J. of Biol. Chem.*, 1938, **126**, 655-662.
25. Flinn (F.B.) et Brodie (B.B.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1948, **94**, 76.
26. Francalancia (L.). — *Min. Med.*, 1958, **10**, 25-26, 686-690.
27. Frommel (E.), Gold (P.). — *Praxis*, 1953, **46**, 968-972.

28. Giroud (A.), Tuchmann-Duplessis (H.) et Mercier-Parot (L.). C.R. Soc. Biol., 1962 (12 mai).

29. Greenberg (L.A.) et Lester (D.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1947, **90** (1), 150-153.

30. Hajnal (J.). — *Br. Méd. J.*, 1956, 1430-1431.

31. Hanzlik. — *J. Amer. Dent. Assoc.*, 1940, **27**, 1595.

32. Hart (E.R.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1947, **89**, 205-209.

33. Heubner. — *Arch., exp. Path. Pharmacol.*, 1913, **92**, 241-281.

34. Karamoustaki (P.). — Thèse, Berne, 1954.

35. Klercher. — *J.P.C.*, 1916, **14**, 155.

36. Koster (R.), Anderson (J.) et de Beer (E.J.). — *Fed. Proceed*, 1959, **18**, 412 (1), 626.

37. Lester (D.). — *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1943, **77**, 155-159.

38. Lester (D.), Greenberg (L.A.) et Shukovsky (E.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1944, **80** (1), 78-80.

39. Lester (D.), Lollig et Greenberg (A.). — *J. pharmacol.*, 1946, **87**, 329.

40. Lester (D.) et Greenberg (L.A.). — *Journ. Pharm. exp. Therap.*, 1947, **90**, 68-75.

41. Lester (D.) et Greenberg (L.A.). — *Journ. Pharm. exp. Therap.*, 1947, **90**, 159-153.

42. Lewis. — *Arch. Int. Pharm. Ther.*, 1953, **93**, 450-455.

43. Mantz (J.M.). — Strasbourg Med., 1962, **13** (3), 231-238.

44. Maury. — Thèse médecine, Toulouse, 1961.

45. Miller et Tainter. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **57**, 261.

46. Munch, Pratt et Philippe. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1941, **30**, 91.

47. Muir (A.), Cossar (I.A.). — *Am. J. of Digestive Dis.* 1961, **6** (12), 1115-1125.

48. Neuman (A.). — *Arch. Mal. prof.*, 1933, **1**, 59.

49. Neuman (M.). — *Concours Med.*, 1962, **84** (20), 3085-3090.

50. Newton (D.R.L.) et Tanner (J.M.). — *Br. Med. J.*, 1956, 1096-1099.

51. Perin (L.). — *Ann. Hyg.*, 1935, **15**, 355.

52. Prickman (L.C.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1937, **108**, 445.

53. Raffin (J.). — Thèse Doct. Med., Paris, 1940.

54. Renault (H.), Rohrbach (R.) et Dugniolle (J.). — *Thérapie*, 1956, **11** (2), 300-307.

55. Thuillier (J.). — C.R. Soc. Biol., 1955, **149**, 1883-1885.

56. Treupel et Hinsberg. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1893, **33**, 216.

57. Tuchmann-Duplessis (H.). — *Presse Méd.*, 1962, **70**, 1521-1522.

58. Wallenstein (S.I.) et Houde (R.W.). — *Fed. Proc.*, 1954, **13**, 414.

59. Weikel (J.H.). — *J. of Amer. Pharm. Ass.*, 1958, **47** (7), 477-479.

60. Yim (G.K.W.), Keasling (H.H.), Gross (E.G.) et Mitchell (C.W.). *J. Pharm. exp. Therm.*, 1955, **115**, 86-105.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 11

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER. — ÉTUDE DE LA TOXICITÉ AIGUË 19

Etude de la toxicité aiguë du p. propionylaminophénol 19

1° *Chez le lapin* 19

2° *Chez le rat* 20

3° *Chez la souris* 21

Etude de la toxicité aiguë des comprimés de 23-40 C

1° *Chez le lapin* 22

2° *Chez la souris* 22

CHAPITRE II. — ÉTUDE DE LA TOXICITÉ CHRONIQUE . . . 24

Etude de la toxicité chronique chez le lapin 24

1° *Protocole expérimental* 24

2° *Résultats obtenus* 24

Etude de la toxicité chronique chez le rat 25

1° *Protocole expérimental* 25

2° *Résultats obtenus* 27

CHAPITRE III. — ÉTUDE DU POUVOIR MÉTHÉMOGLOBINISANT 28

Etude technique de dosage du pouvoir méthémoglobinisant 28

Etude du pouvoir méthémoglobinisant du rat 28

Etude du pouvoir méthémoglobinisant du lapin 29

CONCLUSION DE L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE 30

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER. — ÉTUDE DE L'ACTION ANALGÉSIQUE PAR LA MÉTHODE DE KOSTER 35

Principe de la méthode 35

Protocole expérimental 35

Résultats obtenus 35

CHAPITRE II. — ÉTUDE DE L'ACTION ANALGÉSIQUE PAR LA MÉTHODE DE BEN-BASSAT 37
Principe de la méthode 37
Protocole expérimental 37
Résultats obtenus 38

CHAPITRE III. — ÉTUDE DE L'ACTION ANALGÉSIQUE PAR LA MÉTHODE DE CHEYMOL 40
Principe de la méthode 40
Protocole expérimental 40
Résultats obtenus 41

CONCLUSION DE L'ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE 45

ÉTUDE CLINIQUE

Matériel et méthodes 47
Observations 49
1° *Sciatalgies* 49
2° *Lombalgies* 56
3° *Séquelles de syndrome de F.L.R.* 59
4° *Cervico-brachialgies* 60
5° *Algies intercostales* 62
6° *Périarthrites scapulo-humérales* 62
7° *Séquelles de R.A.A.* 63
Résultats et commentaires 67

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Etude toxicologique 75
Etude pharmacologique 75
Etude clinique 75

BIBLIOGRAPHIE 77

TABLE DES MATIÈRES 79

Imp. F. BOISSEAU, Rue du Taur, 34 - TOULOUSE (France)
Dépôt légal, 2e trimestre 1963